

# 次世代シーケンサーを用いた卵巣明細胞癌のゲノム異常の探索

著者	渋谷 祐介
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3757号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00124169">http://hdl.handle.net/10097/00124169</a>

氏名	しづや ゆうすけ 渋谷 祐介
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	次世代シーケンサーを用いた 卵巣明細胞癌のゲノム異常の探索
論文審査委員	主査 教授 八重樫 伸生 教授 安田 純 教授 伊藤 潔 教授 布施 昇男

## 論文内容要旨

卵巣明細胞癌 (Ovarian clear cell carcinoma: OCCC)は卵巣癌の中で最も治療抵抗性であり、白色人種に比してアジア人、特に日本人に多い(卵巣癌における OCCC の頻度は日本人で 25%、白人で 5%)という特徴を持っている。本研究の目的は OCCC の特徴を形成するゲノム異常を特定し、OCCC に対し有効な分子標的薬を発見することを目的とする。2007 年から 2015 年にかけて東北大学病院で手術を行った 48 例の OCCC 症例の FFPE (formalin-fixed, paraffin embedded) 検体から癌部、非癌部のゲノム DNA を抽出した。すべての検体でエクソーム解析を行い、体細胞系の塩基置換、欠失、挿入といった遺伝子異常を探索した。我々は 48 症例の塩基置換のスペクトル (mutation spectra) によって 3 つのクラスターに分類した。クラスター間で発症年齢や子宮内膜症の有無といった臨床的な特徴に差を認めなかったが、1 つのクラスターで APOBEC の活性化に関連した遺伝子変異を認め、一部の OCCC の癌化の過程に APOBEC の活性化が関与している可能性が示唆された。48 例中 3 例に高頻度に塩基置換を認める症例 (他の 45 検体の 12 倍の頻度)、それらは生殖細胞系および体細胞系のミスマッチ修復遺伝子の変異を認めた。高頻度に変異を認めた遺伝子は ARID1A (66.7%)、PIK3CA (50%)、PPP2R1A (18.8%)、KRAS (16.7%)であった。OCCC の 27.1%に BRAF、ERBB2、PDGFRB、PGR、KRAS といった薬剤選択の根拠となり得る遺伝子変異を認め、エクソーム解析の臨床上的有用性が示唆された。我々の研究により、ミスマッチ修復機構の障害や APOBEC によるゲノムの不安定性が OCCC の癌化において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ..... 次世代シーケンサーを用いた卵巣明細胞癌のゲノム異常の探索 .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 婦人科学 ..... 分野 .....

学籍番号 ..... B4MD5076 ..... 氏名 ..... 渋谷 祐介 .....

卵巣明細胞癌（Ovarian clear cell carcinoma: OCCC）は卵巣癌の中で最も治療抵抗性であり、白色人種に比してアジア人、特に日本人に多い（卵巣癌における OCCC の頻度は日本人で 25%、白人で 5%）という特徴を持っており、婦人科腫瘍診療において最も問題になっている。

本研究は、OCCC の特徴を形成するゲノム異常を特定し、OCCC に対し有効な分子標的薬を発見することを目的としている。2007 年から 2015 年にかけて東北大学病院で手術を行った 48 例の OCCC 症例の FFPE（formalin-fixed, paraffin embedded）検体から癌部、非癌部のゲノム DNA を抽出し、すべての検体でエクソーム解析を行い、体細胞系の塩基置換、欠失、挿入といった遺伝子異常を探索した。48 症例の塩基置換のスペクトル（mutation spectra）によって 3 つのクラスターに分類し、クラスター間で発症年齢や子宮内膜症の有無といった臨床的な特徴に差を認めなかったが、1 つのクラスターで APOBEC の活性化に関連した遺伝子変異を認め、一部の OCCC の癌化の過程に APOBEC の活性化が関与している可能性が示唆された。48 例中 3 例に高頻度に塩基置換を伴う症例（他の 45 検体の 12 倍の体細胞変異を認める）を認め、それらは非腫瘍部および腫瘍部のミスマッチ修復遺伝子の変異を認めた。高頻度に変異を認めた遺伝子は *ARID1A* (66.7%)、*PIK3CA* (50%)、*PPP2R1A* (18.8%)、*KRAS* (16.7%) であった。OCCC の 27.1% に *BRAF*、*ERBB2*、*PDGFRB*、*PGR*、*KRAS* といった薬剤選択の根拠となり得る遺伝子変異を認め、エクソーム解析の臨床上的有用性が示唆された。

本研究により、OCCC の癌化においてミスマッチ修復機構の障害や APOBEC によるゲノムの不安定性が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。特に、OCCC と APOBEC の関連に関する報告はこれまでになく、新規性が高い。また、年数の経過した FFPE 検体からエクソーム解析を行ったという報告は少なく、技術的な困難を乗り越え、*ARID1A*、*PIK3CA* といった遺伝子の高頻度な変異、薬剤選択の根拠となり得る変異を同定するなど、今後の臨床応用が期待される結果を得られたことから、本研究は十分に学位に値すると判断できる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。